

doi: 10.13819/j.issn.1006-9674.2019.02.003

引用本文格式:侯丽娟,陈羽,蔡法勇,等.七氟烷、丙泊酚与老年肺癌手术患者术后早期认知功能障碍关系的 Meta 分析[J].湖北医药学院学报 2019,38(2):109-117.

七氟烷、丙泊酚与老年肺癌手术患者术后早期认知功能障碍关系的 Meta 分析

侯丽娟¹, 陈羽¹, 蔡法勇¹, 吴静思², 朱辉²¹湖北医药学院附属东风医院麻醉科,湖北十堰 442000;²厦门大学附属翔安医院麻醉科,福建厦门 361005)

[摘要] 目的:系统评价丙泊酚与七氟烷对老年肺癌患者术后早期认知功能的影响。方法:计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Web of Science、中国知网、维普智立方、万方数据知识服务平台中关于丙泊酚、七氟烷全身麻醉老年肺癌患者术后早期发生认知功能障碍的随机对照试验(RCT)检索时限均为建库至2019年3月。由研究者根据Cochrane系统评价的方法评价纳入研究的质量和提取资料,采用RevMan 5.3软件进行统计学分析。结果:共纳入9个RCT,老年肺癌患者915例。术前两组患者基本情况相同,简易智能状态量表(minimental state examination, MMSE)评分和S100β蛋白浓度差异无统计学意义。术后6h,1d,3d,7d两组MMSE评分均降低,七氟烷组高于丙泊酚组,且术后1、3、7d时两组MMSE评分差异有统计学意义($P<0.05$)。术后10min,30min,1d七氟烷组和丙泊酚组S100β蛋白浓度均增高,七氟烷组低于丙泊酚,且术后1d时两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于行肺癌手术的老年患者,七氟烷和丙泊酚均可能导致术后早期认知功能障碍,但七氟烷相较于丙泊酚,术后早期认知功能障碍发生率较低,是一个更好的选择。

[关键词] 丙泊酚;七氟烷;老年患者;肺癌;认知功能障碍;随机对照试验;系统评价;Meta分析

The Relationship between Propofol, Sevoflurane and Early Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergone Lung Cancer Surgery: A Meta-Analysis

HOU Li-juan¹, CHEN Yu¹, CAI Fa-yong¹, WU Jing-si², ZHU Hui²
(¹Department of Anesthesiology, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China;
²Department of Anesthesiology, Xiang'an Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the influence of propofol and sevoflurane on early cognitive function in elderly patients with lung cancer after surgery. **Methods** A randomized controlled trial of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with lung cancer who were treated with propofol and sevoflurane in patients with Cochrane Library, Pubmed, Web of Science, China Knowledge Network, Weipuzhi Cube, and Wanfang Data Knowledge Service Platform Test (RCT). The search time limit is built until March 2019. The quality and extracted data of the included studies were evaluated by the investigators according to the method of the Cochrane systematic review, and statistical analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 9 RCTs were included and 915 elderly patients with lung cancer were enrolled. Before operation, the two groups had the same basic condition. There was no significant difference in the scores of mini-mental state examination (MMSE) and the concentration of S100 beta protein between the two groups. The MMSE scores of the two groups decreased 6 h, 1 d, 3 d and 7 d after operation. The MMSE scores of the sevoflurane group were higher than those of the propofol group, and there was significant difference between the two groups at 1, 3 and 7 days after operation ($P<0.05$). The concentration of S100 beta protein in sevoflurane group and propofol group increased 10 min, 30 min, and 1 day after operation. The concentration of S100 beta protein in sevoflurane group was lower than that in propofol

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2012FFC004);湖北省教育厅青年项目(Q20122404)

[作者简介] 侯丽娟(1990-),女,湖北枣阳人,住院医师,硕士研究生在读,研究方向:麻醉药理学。E-mail: houlj1015@163.com

[通信作者] 朱辉(1974-),男,湖北云梦人,主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:围术期器官保护研究。E-mail: 598212457@qq.com

group, and there was significant difference between the two groups at 1 day after operation ($P < 0.05$). Conclusion Both propofol and sevoflurane may lead to early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients undergoing lung cancer surgery, but sevoflurane is a better choice than propofol because of its lower incidence of early postoperative cognitive dysfunction.

Key words: Propofol; sevoflurane; Elderly patients; Lung cancer; Postoperative cognitive dysfunction; Randomized controlled trial; System evaluation; Meta-analysis

术后认知功能障碍(postoperation cognitive dysfunction, POCD)是手术后常见的并发症^[1],在老年患者常表现为术后出现记忆受损、社交活动、认知能力的降低甚至损伤^[2]。研究表明,在行非心脏手术的人群,术后7 d POCD的发生率可高达9.1%~17%^[3-4]。尽管POCD的发生是可逆的,但是可能降低患者生活质量,甚至增加病死率^[5],增加患者及其家属的心理负担和经济负担,也有可能引发潜在的医患矛盾。有关研究表明,应用不同麻醉方式及不同药物对老年患者术后认知功能有一定的影响^[6-7]。文献报道七氟烷和丙泊酚麻醉均可引起老年患者术后早期短暂认知功能障碍。有系统评价显示在老年非心脏手术患者,使用丙泊酚的POCD发生率相对较低,且恢复较七氟烷快^[8],然而本研究发现大量报道显示老年肺癌行肺癌根治术的患者,七氟烷吸入麻醉较丙泊酚静脉全麻术后认知功能障碍发生率更低,且术后恢复更快。本研究主要探讨丙泊酚与七氟烷对老年肺癌手术治疗患者术后认知功能的影响,以期为临床肺癌患者手术全身麻醉药物的选择提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

使用计算机网络检索3个英文数据库: Cochrane Library、Pubmed、Web of Science,检索3个中文数据库:中国知网、维普智立方、万方数据知识服务平台,所有文献检索时限均为建库至2019年3月。英文数据库检索词为 Propofol、Sevoflurane、intravenous general anesthesia、inhalation anesthesia、gaseous anesthesia、postoperation anesthesia、general anesthesia、postoperative cognitive dysfunction、neuropsychology、cognitive function、neurobehavioral、dysfunction、impairment、outcome、function。中文数据库检索词为丙泊酚、异丙酚、七氟烷、七氟醚、静脉麻醉、吸入麻醉、全身麻醉、肺癌、术后认知、认知功能、术后认知功能障碍、认知功能下降。

1.2 研究过程

1.2.1 纳入标准 纳入标准为比较老年肺癌患者手术治疗时采用丙泊酚麻醉与七氟烷麻醉后早期认知功能改变以及POCD发生率为研究目的的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),不论该研究有无采用盲法。

1.2.2 纳入对象 年龄 ≥ 60 岁;无严重重要脏器病变,如心、肝、肾脏,无血液病、糖尿病,无精神疾病等相关病史,无严重的视力或听力障碍,能与医师有效交流。美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分等级为I~III级;术后1 h至7 d患者认知功能变化情况以及POCD发生率。

1.2.3 排除标准 手术中使用静吸混合全身麻醉维持麻醉;非肺癌手术。

1.2.4 试验方法 丙泊酚组:静脉持续泵注丙泊酚维持麻醉;七氟烷组:吸入七氟烷维持麻醉。二者诱导相同,如使用静脉注射咪达唑仑、芬太尼、肌松药等,或在保证相同的辅助用药的条件下,丙泊酚组使用丙泊酚泵诱导,七氟烷组预充七氟烷诱导。术中维持一定的麻醉深度,调整相应用药,维持患者生命体征的平稳,缝皮时停止用药。

1.2.5 结局指标 结局指标采用简易智能状态量表(minimental state examination, MMSE)评分,主要指标是患者早期POCD的发生率;术前、术后6 h、24 h、72 h、7 d患者MMSE评分的变化情况;术前、术后患者血浆中S100 β 蛋白浓度的变化情况。MMSE测评最高得分为30分,主要包括:定向能力、语言能力、计算能力、记忆能力、阅读理解能力5个方面共19项内容。根据患者受教育程度不同,各文化水平患者MMSE正常值界定值不同,文盲为 >17 分,小学为 >20 分,中学及以上为 >24 分,依此可判断其为认知功能正常,对患者术前以及术后进行比较,如果其评分减少 >2 分,认为其有认知功能下降^[9-17]。

1.3 文献剔除标准

(1)重复发表的论文;(2)未提供充分原始数据,不能提取统计学数据;(3)样本量低于15例;(4)摘要、综述或评论;(5)结局指标时间点选择过于分散;(6)回顾性研究;(7)结局指标单一的研究,如只有MMSE评

分作为结局指标。

1.4 纳入文献的提取与质量评价

1.4.1 评价资料提取 根据已确定的检索方法,仔细阅读检索到的每篇 RCT 的题目和摘要,对可能纳入的文献进一步阅读全文。阅读纳入研究的文献全文,提取以下资料:文献第一作者、丙泊酚组和七氟烷组例数、研究对象的基本情况、试验所用药物和实施方式、试验结局的标准。

1.4.2 质量评价 根据 Cochrane 系统评价标准进行评价^[18],标准为:(1)随机分配方案是否随机;(2)分组情况是否隐藏;(3)是否对患者及相关研究人员实施双盲;(4)结果数据是否充分完整;(5)结果报告是否充分;(6)可能影响结果真实性的危险。偏倚风险评估标准:低偏倚风险为“是”;高偏倚风险为“否”;文献对偏倚评估相关资料信息不足或不确定为“不清楚”。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 版软件对各研究时间点,如术

前、术后 6 h、24 h、72 h、7 d 所进行 MMSE 评分进行分析。主要统计学方法采用固定效应模型以及随机效应模型,在明确资料类型后,使用 χ^2 检验,明确各个研究之间是否存在异质性^[18],当 $P>0.1$, $I^2<50%$,可认为多个纳入的研究不存在异质性或异质性较小,此时采用固定效应模型计算比值比(odds ratio, OR)和 95%CI;当 $P<0.1$, $I^2\geq 50%$,但临床经验判断各纳入组间具有一致性,此时需要进行合并时,采用随机效应模型计算。当 $P<0.1$,同时异质性的来源不明确,则选用描述性分析^[18]。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

初步入选 43 篇文献,中文 37 篇,英文 6 篇,通过初读文题和摘要、精读全文等方法剔除不符合标准的文献,最终纳入 9 篇中文 RCT^[9-17]。其中共纳入老年肺癌手术患者 915 例。见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

纳入研究	年龄(岁)	手术分级	Sev : Pro	Pro 组维持	Sev 组维持	结局指标
夏玉红 2015 ^[11]	61~79	-	50 : 50	维持 BIS 50 左右	半紧闭式吸入	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
陈转侨 2015 ^[16]	65~78	-	39 : 39	6~10 mg/(kg·h)	持续吸入	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
邹磊 2015 ^[15]	64~81	-	50 : 50	维持 BIS 45~55	维持 BIS 45~55	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
唐超君 2014 ^[10]	60~75	ASA I ~ II 级	35 : 35	维持 BIS 40~60	半紧闭式吸入	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
张淑丽 2016 ^[13]	60~75	ASA I ~ II 级	49 : 50	维持 BIS 50~60	1%~3%	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
于学超 2012 ^[9]	≥ 65	ASA I ~ II 级	40 : 40	维持 BIS 40~60	半紧闭式吸入	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
张安传 2015 ^[12]	61~84	ASA I ~ II 级	53 : 53	维持 BIS 50 左右	2.5%~4%	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
黄德辉 2015 ^[17]	60~79	-	45 : 45	维持 BIS 40~60	维持 BIS 40~60	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化
张红玉 2016 ^[14]	51~70	-	96 : 96	持续泵注	半紧闭式吸入	MMSE 评分, S100 β 蛋白变化

注: Sev: 七氟烷组; Pro: 丙泊酚组; BIS: 脑电双频指数(bispectral index)

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

在分析的 9 项 RCT 研究中,所选用的偏倚风险评估方法依据 Cochrane Handbook 5.1 偏倚风险评估标准^[18],对纳入的 RCT 进行多方面评价。“High risk”表示高风险,“Low risk”表示低风险,“Unclear”表示文献评估偏倚的信息不足或者不确定。文献评估的方法:(1)序列的产生是否随机以及采用的随机方法;(2)参与试验的患者分配是否隐藏;(3)研究者是否采用盲法;(4)结果评价是否采用盲法;(5)文献报告的数据是否完整;(6)研究者报告数据是否有选择性;(7)其他偏倚;如果出现结果不一致的情况,第三人介入并通过讨论达成一致。9 项研究均提到随机分配,只有 1 项指明随机分配方案为随机数字表法。所有研究数据报告均完整,且不存在选择性报告。有 2 项研究指明结果评价由专人负责,即结果评价

采用盲法。患者分配是否隐藏,以及研究者是否采用盲法均不确定。采用 Revman 5.3 进行风险评估,评估表如图 1 所示。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术前七氟烷组与丙泊酚组患者认知功能的分析 所纳入的文献均采用了 MMSE 认知评分方法和 ELISA 法测血清中 S100 β 蛋白浓度,且 9 篇研究均报道了术前患者的 MMSE 评分和血清中 S100 β 蛋白水平。对 9 篇 RCT 术前 MMSE 评分分析得 $P>0.1$, $I^2<50%$,可认为纳入的数个研究具有同质性,采用固定效应模型进行相关分析。结果表明:丙泊酚组与七氟烷组患者术前 MMSE 评分基本相同:标准化均数差(standardized mean difference, SMD) = 0.04, 95%CI = -0.09~0.16, $P>0.05$ 。见图 2。

对 9 篇 RCT 术前血清中 S100 β 蛋白浓度进行

分析得 $P > 0.1$, I^2 为 0, 可认为纳入的数个研究具有同质性, 采用固定效应模型进行相关分析。结果表明, 七氟烷组与丙泊酚组患者术前 S100 β 蛋白浓度

几乎相同: 标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) = 0.00, 95% CI = -0.00 ~ 0.00, $P > 0.05$ 。见图 3。

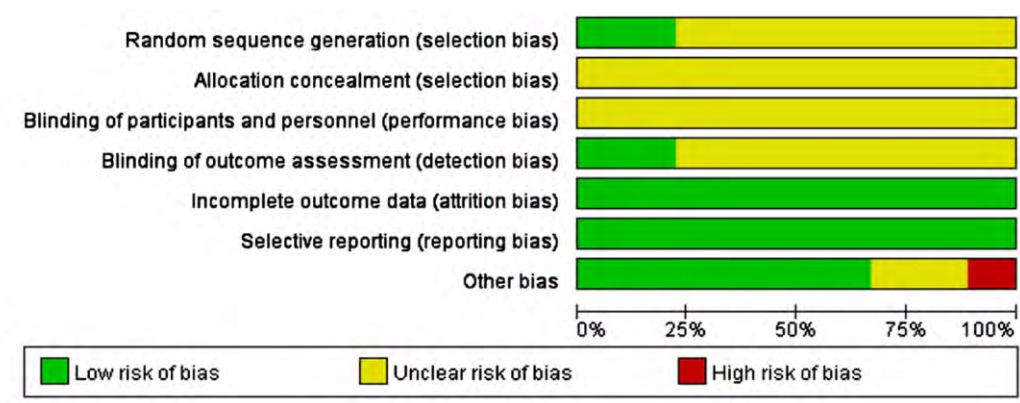


图 1 RCT 偏倚风险图

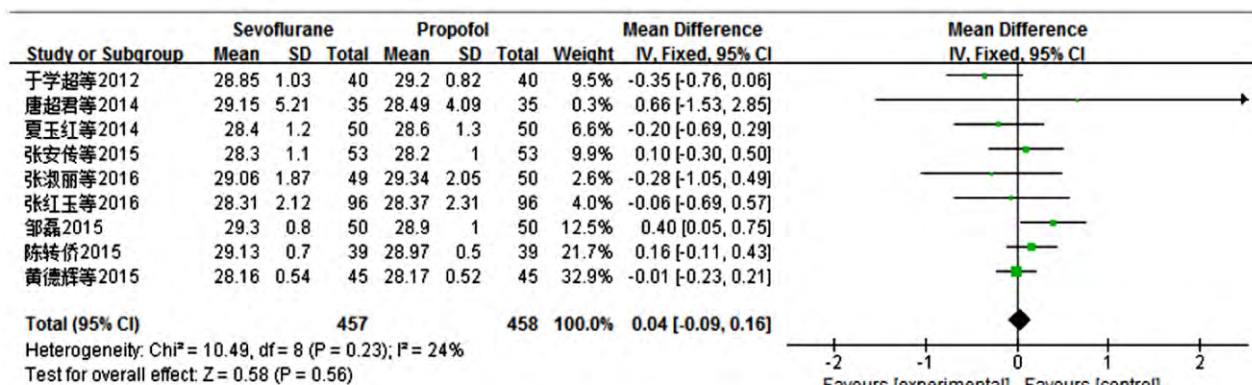


图 2 术前七氟烷组与丙泊酚组患者 MMSE 评分的森林图

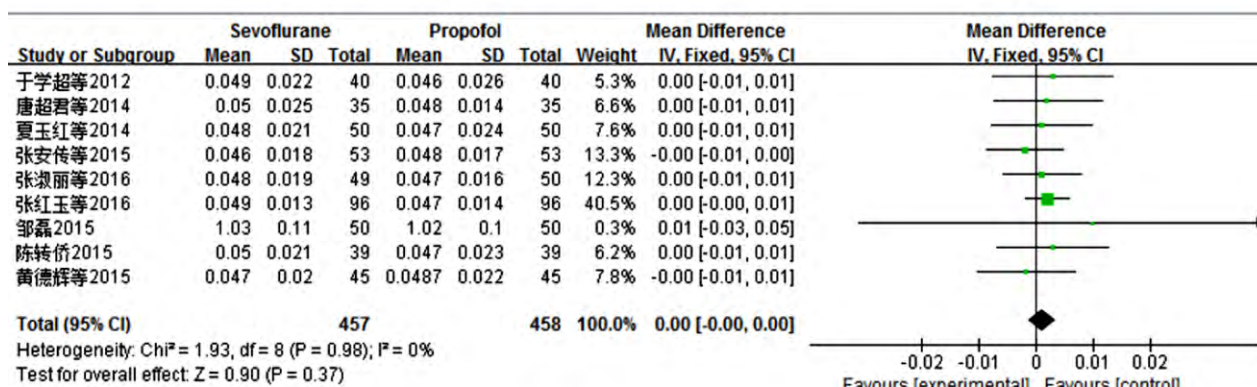


图 3 术前 Sev 组与 Pro 组患者血清中 S100 β 蛋白水平的森林图

2.3.2 术后七氟烷组与丙泊酚组患者 MMSE 评分的分析 9 篇研究均报道了术后 1 d、3 d 患者的 MMSE 评分, 有 6 篇 RCT^[9-10, 14-17] 报道了术后 6 h 患者的 MMSE 评分, 有 5 篇 RCT^[9-10, 13, 15, 17] 报道了术后 7 d 患者的 MMSE 评分。对 RCT 中术后 6 h 患者的 MMSE 评分进行分析, 发现各研究间的异质性较大: $P < 0.00001$, $I^2 = 97%$, 采用随机效应模型进行分

析。术后 6 h 七氟烷组患者的 MMSE 评分高于丙泊酚组患者: SMD(6 h) = 1.21, 95% CI = -0.01 ~ 2.42, $P = 0.05$ 。行敏感性分析, 依次逐个剔除纳入文献, Meta 分析结果均未发生改变。见图 4。

对 RCT 中术后 1 d 患者的 MMSE 评分进行分析, 发现各研究间的异质性大: $P < 0.00001$, $I^2 = 96%$, 采用随机效应模型进行分析。术后 1 d 七氟烷组患

者的 MMSE 评分高于丙泊酚组患者: $SMD(1 d) = 2.41$, $95\%CI = 1.48 \sim 3.35$, $P < 0.00001$ 。敏感性分析发现 Meta 分析结果可靠。见图 5。

对 RCT 中术后 3 d 患者的 MMSE 评分进行分析,发现术后 3 d 各研究间异质性大: $P < 0.00001$, $I^2 = 93\%$ 。采用随机效应模型,得到术后 3 d 七氟烷组患者 MMSE 评分高于丙泊酚组患者: $SMD(3 d) = 1.93$, $95\%CI = 1.29 \sim 2.57$, $P < 0.00001$ 。敏感性分析

发现 Meta 分析结果可靠。见图 6。

对术后 7 d MMSE 评分进行分析得 $P = 0.32$, $I^2 = 14\%$,可认为纳入的数个研究具有同质性,采用固定效应模型进行相关分析,得到术后 7 d 七氟烷组与丙泊酚组患者 MMSE 评分有差异性,七氟烷组评分高于丙泊酚组: $SMD(7 d) = 0.22$, $95\%CI = 0.04 \sim 0.40$, $P = 0.02 < 0.05$ 。见图 7。

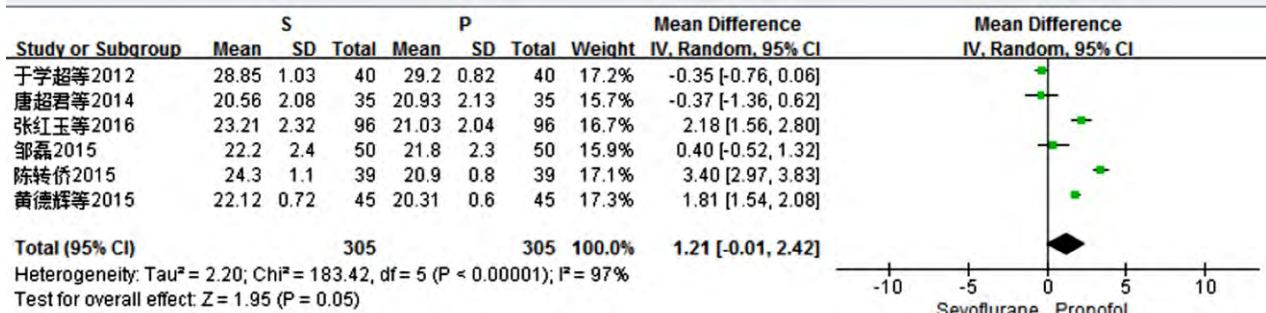


图 4 术后 6 h 七氟烷组和丙泊酚组患者 MMSE 评分的森林图

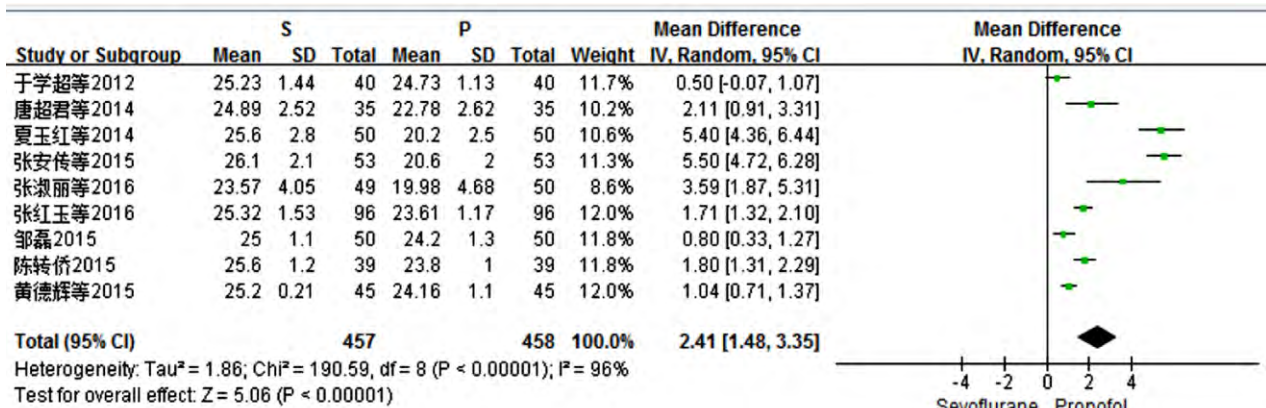


图 5 术后 1 d 七氟烷组和丙泊酚组患者 MMSE 评分的森林图

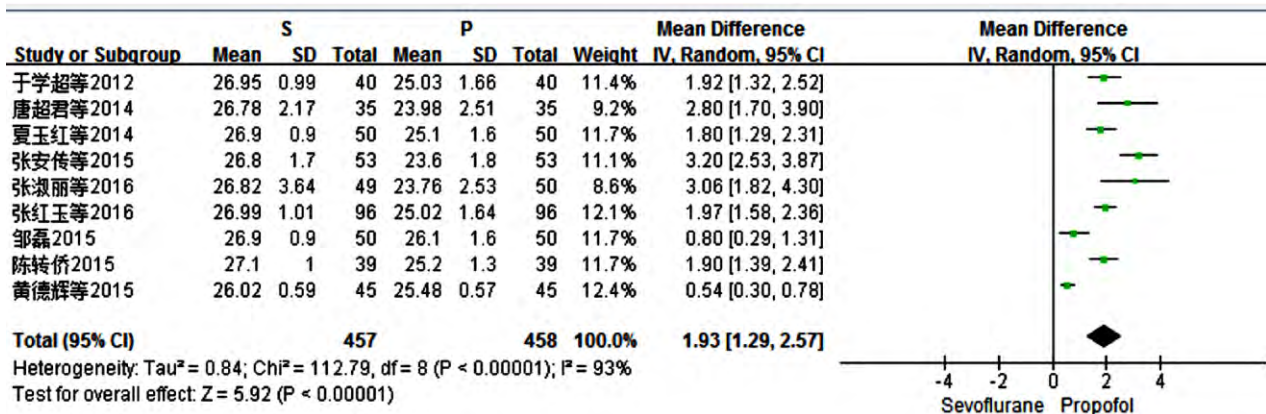


图 6 术后 3 d 七氟烷组和丙泊酚组患者 MMSE 评分的森林图

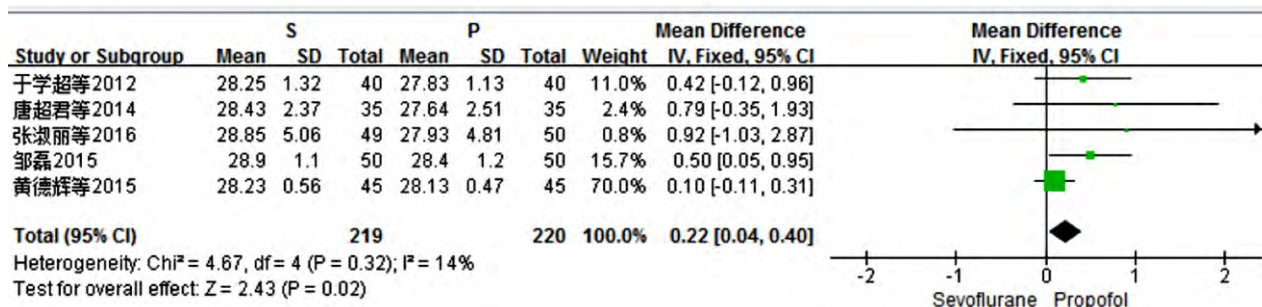


图7 术后7 d七氟烷组和丙泊酚组患者MMSE评分的森林图

由Meta分析结果可知,老年肺癌患者术后6 h七氟烷麻醉组MMSE评分高于丙泊酚麻醉组,但差异不具有显著性(P=0.05),术后1 d七氟烷组仍高于丙泊酚组,且差异明显增大,具有显著性(P<0.00001),术后3 d亦是(P<0.00001),术后7 d七氟烷组MMSE评分较丙泊酚组差异仍具有显著性(P=0.02),但接近术前。

2.3.3 术后七氟烷组(试验组)与丙泊酚组(对照组)患者S100β蛋白浓度的分析 有4篇RCT^[9-10,13,16]报道了术后10 min测量的血浆中S100β蛋白浓度,另有4篇RCT^[11-12,14,17]报道了术后30 min时、有8篇^[9-10,12-17]报道了术后1 d时测量的S100β蛋白浓度。对RCT中术后10 min患者

的S100β蛋白浓度进行分析,分析得P=0.98,I²=0,可认为纳入的数个研究具有同质性,采用固定效应模型进行相关分析。结果表明:丙泊酚组与七氟烷组患者术后10 min S100β蛋白浓度基本相同:标准化均数差(standardized mean difference,SMD)=0.00,95%CI=-0.01~0.00,P=0.78>0.05。见图8。

对RCT中术后30 min患者的S100β蛋白浓度进行分析,分析得P=0.87,I²=0,可认为纳入的数个研究具有同质性,采用固定效应模型进行相关分析。结果表明:丙泊酚组与七氟烷组患者术后30 min S100β蛋白浓度差异不具有显著性:标准化均数差(standardized mean difference,SMD)=-0.00,95%CI=-0.01~0.00,P=0.22>0.05。见图9。

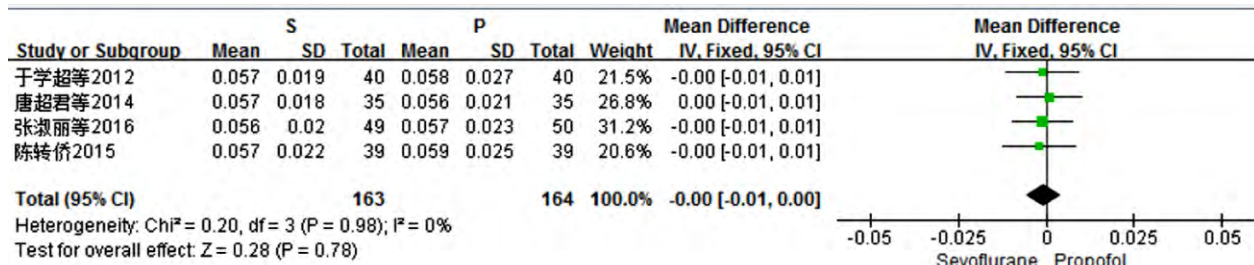


图8 术后10 min七氟烷组和丙泊酚组患者S100β蛋白浓度的森林图

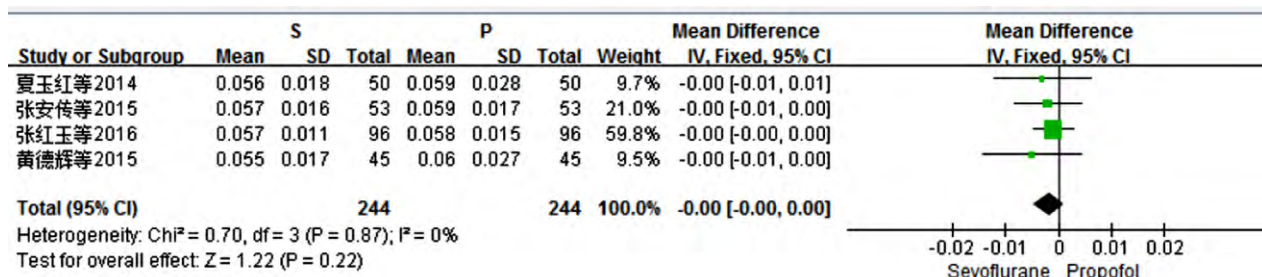


图9 术后30 min七氟烷组和丙泊酚组患者S100β蛋白浓度的森林图

对RCT中术后1 d患者的S100β蛋白浓度进行分析,分析得P=0.81,I²=0,可认为纳入的数个研究具有同质性,采用固定效应模型进行相关分析。结果表明:丙泊酚组与七氟烷组患者术后1 d丙泊

酚组S100β蛋白浓度高于七氟烷组,且具有显著性:标准化均数差(standardized mean difference,SMD)=-0.02,95%CI=-0.02~-0.02,P<0.00001。见图10。

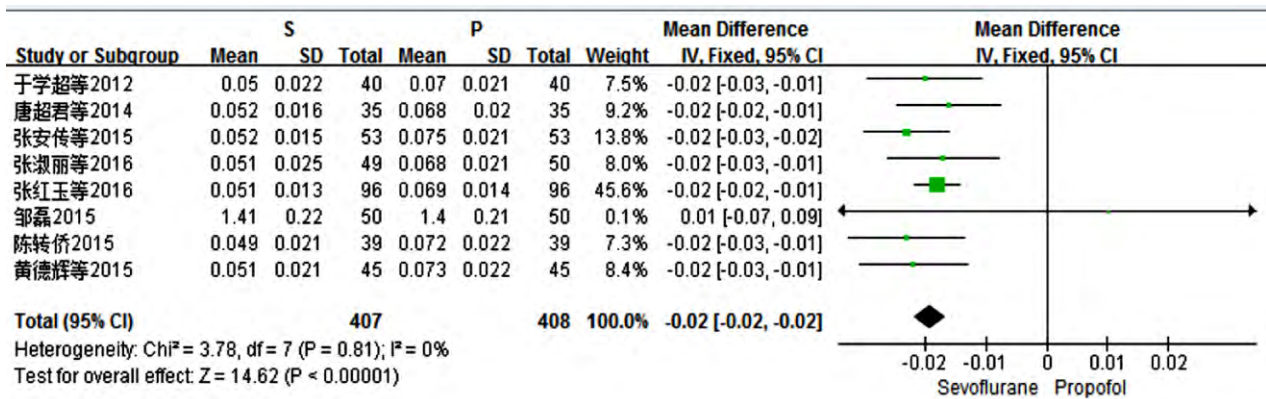


图10 术后1 d七氟烷组和丙泊酚组患者S100β蛋白浓度的森林图

由 Meta 分析结果可知,老年肺癌患者术后 10 min 术后 30 min 七氟烷麻醉组 S100β 蛋白浓度低于丙泊酚麻醉组,但差异不具有显著性(分别为 $P = 0.78$, $P = 0.22$)。术后 1 d 七氟烷组 S100β 蛋白浓度显著低于丙泊酚组 ($P < 0.00001$)。

3 讨论

由 Meta 分析结果可知,在老年肺癌患者术后 7 d 内,七氟烷和丙泊酚均会引起 MMSE 评分下降,但丙泊酚引起评分下降更明显,即七氟烷可降低老年肺癌患者术后早期认知功能障碍的发生。在老年肺癌患者术后 1 d 内,七氟烷和丙泊酚均会引起 S100β 蛋白浓度增高,但丙泊酚引起增高更明显,即七氟烷可降低老年肺癌患者术后 S100β 蛋白浓度增高的发生。

MMSE 是现今最为常用的术后认知功能障碍 (POCD) 测试标准,其具有较高的有效性和可信性,简便易行,适用于老年人全麻术后认知功能的评价^[19]。S100β 蛋白被当做多种疾病神经损伤的标志物^[20],属于钙结合蛋白家族,主要是由星形胶质细胞表达,存在于脑组织中的细胞内和细胞外^[21],通常由于功能膜完整性破坏和/或血脑屏障 (BBB) 渗透性增高,导致血液和脑脊液中 S100β 升高。因此 S100β 蛋白可能是 POCD 的潜在标志物。Peng L 等^[22]通过分析 POCD 组和非 POCD 组围术期炎症因子,包括 S100β、IL-6、IL-1β、TNF-α、NSE(神经元特异性烯醇化酶)的浓度,得出外周炎症标志物浓度和 POCD 有相关性,尤其是 S100β 和 IL-6。本研究将 MMSE 和血浆中 S100β 浓度运用到老年肺癌患者术后认知功能的评价,评价具有良好的效果。

丙泊酚和七氟烷用于肺癌手术中麻醉起效快,镇痛和肌肉松弛相对充分,恢复迅速,对于人体的生

理功能影响很小,是临床肺癌手术最常用的两种麻醉药物^[23]。有系统评价研究^[8]结果显示,丙泊酚与七氟烷均会引起老年非心脏手术患者早期术后认知功能评分下降,甚至引发 POCD 或者使患者易于发生认知功能障碍,但丙泊酚的这种影响作用弱于七氟烷。秦洪波^[24]也通过研究表明,相对于七氟烷吸入麻醉,丙泊酚维持麻醉可减少对高龄患者神经系统的损伤,降低术后认知功能障碍发生率。而本 Meta 分析结果提示,在老年肺癌患者,七氟烷与丙泊酚均会引起患者术后早期认知功能评分下降,但七氟烷这种影响作用弱于丙泊酚。

岑盛华等^[25]对行急诊创伤手术 70 例患者,分别于术中予七氟醚和丙泊酚维持麻醉,观察对脑氧代谢和认知功能的影响,认为七氟烷和丙泊酚均能维持手术期间脑氧代谢平衡,而七氟烷对患者术后认知功能影响较小。Guo JY 等^[26]对脑氧合受损行外科手术的患者分别行七氟烷和丙泊酚麻醉,比较异丙酚和七氟醚对脑氧合和认知功能的影响,结果发现七氟烷对术后认知功能的影响表现和丙泊酚类似,但对脑氧合损伤的患者有改善作用。七氟烷在老年肺癌患者术后相较于丙泊酚,对认知功能影响较小,可能和七氟烷对氧合的保护作用有关。

Zhang Y 等^[27]通过研究随机接受基于异丙酚或七氟醚的全身麻醉的行重大癌症手术(约 2 h)的老年人(年龄 ≥ 65 岁和 < 90 岁),结果发现与基于七氟醚的全身麻醉相比,基于异丙酚的全身麻醉可降低老年人在重大癌症术后神经认知延迟恢复的发生率。这一结果与肺癌手术研究中的结果相反,表明七氟烷和丙泊酚对老年癌症患者术后认知功能的影响,可能和手术类型相关。

洪玉等^[28]的动物试验研究表明,右美托咪定预处理可以改善脾切除老年大鼠术后的学习记忆能力,且可能的机制是通过减少海马区炎症反应,抑制

淀粉样β蛋白、磷酸化Tau蛋白的表达,从而减少海马神经元细胞凋亡。Tau蛋白与Aβ蛋白学说一开始出现于对阿尔兹海默病(alzheimer's disease, AD)的研究,目前认为:Aβ蛋白蓄积、Tau蛋白过度磷酸化是AD的主要发病机制^[29]。蔡志友等^[30]认为,目前的研究虽然无法证明Aβ与AD的发病具有因果关系,但诸多证据提示Aβ蛋白蓄积是上游产物改变的结果,从而造成认知功能的渐进性改变。Tau蛋白磷酸化被认为会影响认知功能,Le Freche H等^[31]排除低温的影响,发现将成年小鼠暴露于七氟烷1h,即可观察到Tau蛋白过度磷酸化,但这有可能只是一种神经保护性反应,具有剂量依赖性和可逆性。而将小鼠反复暴露于不同浓度(1.5%或2.5%)七氟烷,会导致持续的Tau蛋白过度磷酸化,且通过水迷宫试验(morris water maze task, MWMT)表明持续的磷酸化引起了小鼠显著的记忆损伤。Whittington RA等^[32]发现在常温下,用丙泊酚处理大鼠30min即可引起大鼠海马区和皮质区磷酸化Tau蛋白增多,6h左右恢复到基线水平。但Berger M等^[33]收集随机接受丙泊酚和异氟醚麻醉的神经外科/耳鼻咽喉科手术患者引流的脑脊液,发现丙泊酚可能会降低Tau磷酸化,从而对认知产生某种保护作用。七氟烷和丙泊酚可能通过对Tau及其磷酸化造成不同的影响,从而引起对认知不同的影响结局。

孙苓玲等^[34]研究认为吸烟是中老年人群轻度认知功能障碍的危险因素。同时吸烟是罹患肺癌的高危因素,因此术前吸烟导致认知能力储备下降的老年肺癌患者,术后发生认知功能障碍的可能性增加,可能是在研究中被忽略的一个因素。

本研究共纳入9篇研究,在纳入研究过程中,尽管麻醉诱导及维持方法相似,但有多篇研究因结局指标选择时间点不同,为保证研究数据的同质性,未能纳入分析。本研究的局限性:(1)纳入研究的文献样本数量有限,只有部分研究采用严格的双盲以及随机分配,可能引起偏倚,造成研究结果的不确定性;(2)纳入研究的文献均为公开发表的文章,虽然未检测出各研究存在明显的发表偏倚,但仍存在发表偏倚,主要原因可能为:文献收录不全、灰色数据遗漏等;(3)纳入研究的各文献中检测人员不同,麻醉深度不完全相同,可能减弱各研究间的可比性;(4)观察的结局指标时间点不全相同,导致部分研究结果未能纳入,造成偏倚。

综上所述,七氟烷相比于丙泊酚,引起老年肺癌患者术后认知功能障碍的发生率更低。但由于受纳

入研究及病例数较少等限制,仍需更多详细报道结果、高质量的RCT以增加Meta分析结果的可靠性。七氟烷可能通过对脑氧合的保护作用,减少老年肺癌患者术后早期认知障碍发生。对认知的不同影响,也可能与癌症手术的类型有关。七氟烷和丙泊酚是否通过对磷酸化Tau的不同影响,从而导致对认知的不同影响,还需要进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Youngblom E, DePalma G, Sands L, et al. The temporal relationship between early postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older patients: a prospective cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2014, 61(12): 1084-1092.

[2] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly IS-POCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction [J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.

[3] Krenk L, Kehlet H, Bek Hansen T, et al. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(5): 1034-1040.

[4] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5): 1179-1185.

[5] Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5): 784-791.

[6] Roman GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia [J]. *Neurol Res*, 2004, 26(5): 454-458.

[7] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(3): 260-266.

[8] 杨燕, 余奇劲, 陶红. 丙泊酚、七氟烷与老年患者非心脏手术后认知功能障碍关系的Meta分析 [J]. *医学综述*, 2016, 22(14): 2839-2845.

[9] 于学超, 王延国, 高鲁渤, 等. 七氟烷或丙泊酚麻醉对老年肺癌患者术后认知功能的影响 [J]. *天津医科大学学报*, 2012, 18(1): 102-105.

[10] 唐超君, 徐世元. 对比七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌根治术后认知功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(13): 3566-3568.

- [11] 夏玉红,邹志鸿,徐锦.七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者的影响分析[J].中国医学创新,2014,11(20):30-31.
- [12] 张安传,尹鸿,张传汉.七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者的影响[J].现代肿瘤医学,2015,23(18):2684-2686.
- [13] 张淑丽,李琦军.七氟烷持续吸入麻醉对肺癌根治术后患者认知功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(14):1576-1578.
- [14] 张红玉,陈海明,张强,等.七氟烷与丙泊酚麻醉对老年肺癌患者认知功能的影响[J].临床合理用药,2016,9(13):97-98.
- [15] 邹磊.七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者术后认知功能的影响[J].中国实用医刊,2015,42(9):14-15.
- [16] 陈转侨.七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者的影响分析[J].中国现代药物应用,2015,9(15):167-168.
- [17] 黄德辉,韩琪,刘衬云,等.七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(14):3961-3943.
- [18] Higgins JPT,Green S.Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[EB/OL].<http://www.Cochrane-handbook.org>.
- [19] 张学康,钟兰,陈秋红,等.不同浓度七氟烷和丙泊酚麻醉对老年患者 S100 β 蛋白及术后认知功能的影响[J].江西医药,2016,51(6):487-490.
- [20] Goncalves CA,Leite MC,Nardin P.Biological and methodological features of the measurement of S100 β , a putative marker of brain injury[J].Clin Biochem,2008,41(10-11):755-763.
- [21] Basile AM,Fusi C,Conti AA,et al.S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study[J].Eur Neurol,2001,45(3):151-159.
- [22] Peng L,Xu L,Ouyang W.Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a Meta-analysis[J].PLoS One,2013,8(11):1-10.
- [23] 苏君,刘艳,陈燕,等.七氟烷和丙泊酚对老年肺癌患者术后认知功能的影响比较[J].中国药业,2015(17):106-108.
- [24] 秦洪波.探讨丙泊酚和气体麻醉对高龄患者术后认知功能障碍的影响[A].国际数字医学会数字中医药分会年会暨第二届数字中医药学术交流会[C].2017:11.
- [25] 岑盛华,傅海青,梁磊.七氟醚和丙泊酚用于麻醉维持对患者脑氧代谢及认知功能的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(6):177-179,182.
- [26] Guo JY,Fang JY,Xu SR,et al.Effects of propofol versus sevoflurane on cerebral oxygenation and cognitive outcome in patients with impaired cerebral oxygenation[J].Ther Clin Risk Manag,2016,18(12):81-85.
- [27] Zhang Y,Shan GJ,Zhang YX,et al.Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults[J].Br J Anaesth,2018,121(3):595-604.
- [28] 洪玉,刘嘉羿,彭书峻,等.Dex 预处理对脾切除术后老年大鼠学习记忆能力的影响[J].新医学,2018,49(11):781-786.
- [29] Xie Z,McAuliffe S,Swain CA,et al.Cerebrospinal fluid $\alpha\beta$ to tau ratio and postoperative cognitive change[J].Ann Surg,2013,258(2):364-369.
- [30] 蔡志友,陈光辉.阿尔茨海默病是一个异常老化过程?--对 A β 学说的质疑[J].湖北医药学院学报,2016,35(1):1-6,105.
- [31] Le Freche H,Brouillette J,Fernandez-Gomez FJ,et al.Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment[J].Anesthesiology,2012,116(4):779-787.
- [32] Whittington RA,Virag L,Marcouiller F,et al.Propofol directly increases tau phosphorylation[J].PLoS One,2011,6(1):e16648.
- [33] Berger M,Nadler JW,Friedman A,et al.The Effect of Propofol Versus Isoflurane Anesthesia on Human Cerebrospinal Fluid Markers of Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Trial[J].J Alzheimers Dis,2016,52(4):1299-1310.
- [34] 孙苓玲,雷曦,曹英,等.吸烟对中老年人轻度认知功能障碍的影响[J].湖北医药学院学报,2017,36(4):330-333,337.

[收稿日期] 2019-03-05

(本文编辑:曾红丽)